

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005377

International filing date: 24 March 2005 (24.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: US

Number: 60/638388

Filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 16 June 2005 (16.06.2005)

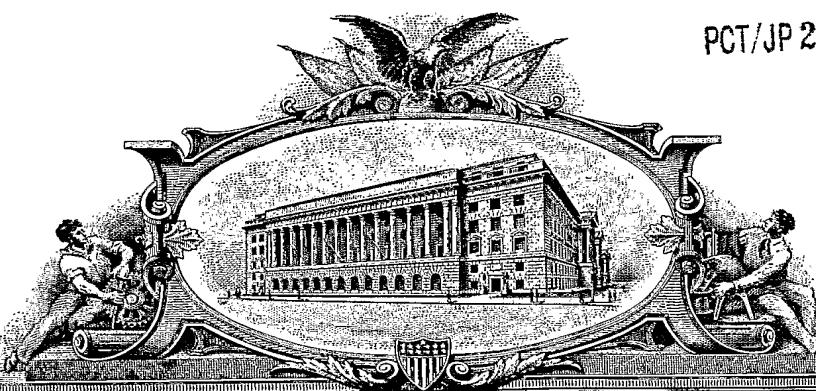
Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

26.5.2005

PA 1313207



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

April 28, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM  
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK  
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT  
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A  
FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/638,388

FILING DATE: December 27, 2004

By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



N. WILLIAMS

Certifying Officer

**PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET**  
This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c).

19249  
60/638388  
U.S. PTO

122704

**INVENTOR(S)**

Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)	
Hiroyuki UMEJIMA		Shizuoka	JAPAN
Yuko TAKETANI		Shizuoka	JAPAN
Akio SUGIHARA		Shizuoka	JAPAN
Katsuhiro MASAKI		Shizuoka	JAPAN

Additional inventors are being named on the 1 separately numbered sheet(s) attached hereto

**TITLE OF THE INVENTION (500 characters max)**

COMPOSITION FOR SOLID FORM PREPARATION COMPRISING SOLIFENACIN OR SALT THEREOF AND INHIBITOR OF AMORPHOUS

**CORRESPONDENCE ADDRESS**

Direct all correspondence to the address for SUGHRUE MION, PLLC filed under the Customer Number listed below:

WASHINGTON OFFICE

23373

CUSTOMER NUMBER

**ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)**

<input checked="" type="checkbox"/> Specification	Number of Pages	19	<input type="checkbox"/> CD(s), Number	
<input checked="" type="checkbox"/> Drawing(s)	Number of Sheets	3	<input type="checkbox"/> Other (specify)	
<input type="checkbox"/> Application Data Sheet. See 37 CFR 1.76				

**METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT**

Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.

A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

The USPTO is hereby authorized to charge the Provisional filing fees to our Deposit Account No. 19-4880. The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

FILING FEE  
AMOUNT (\$)

\$200.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

No.

Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE Susan J. Mack

DATE December 27, 2004

TYPED or PRINTED NAME Susan J. Mack  
TYPED or PRINTED NAME Bruce E. Kramer  
TYPED or PRINTED NAME Drew Hissong

REGISTRATION NO. 30,951  
REGISTRATION NO. 33,725  
REGISTRATION NO. 44,765

TELEPHONE 202-293-7060

DOCKET NO. P85545

**USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT**

**PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET**  
*Additional Page*

Docket Number		P85545	
INVENTOR(S)			
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)	
Takehiko YASUJI		Shizuoka	JAPAN

## 明細書

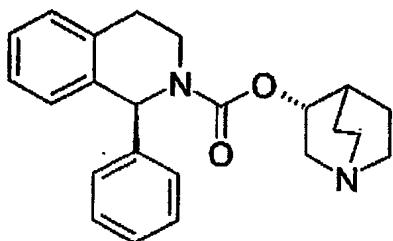
### ソリフェナシンまたはその塩と非晶質化抑制剤からなる固体製剤用医薬組成物

#### 技術分野

本発明は、ソリフェナシンまたはその塩及び非晶質化抑制剤からなる安定な固体製剤用医薬組成物に関する。

#### 背景技術

ソリフェナシンは、下記式(I)



式(I)

で示され、化学名を(1R, 3'R)-3'-キヌクリジニル-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレートと称する。

該ソリフェナシンまたはその塩を含む一連のキヌクリジン誘導体が、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体に対する優れた選択的拮抗作用を有し、神経性頻尿、神経因性膀胱、夜尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣や慢性膀胱炎等の泌尿器疾患や慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息や鼻炎等の呼吸器疾患の予防治療剤として有用であることは報告されている(特許文献1参照)

該特許文献1の実施例8には、ソリフェナシン塩酸塩の製法が記載されており、アセトニトリル及びジエチルエーテルからなる混合溶媒中で結晶化された結晶が212～214℃の融点であったこと、比旋光度([α]<sub>D</sub><sup>25</sup>が98.1(c=1.00, EtOH))を示したことが記載されている。

しかしながら、ソリフェナシンまたはその塩の非晶質体について、或いはソリフェナシンのコハク酸塩を一般的な製剤化法で製剤化するとき、製造された製剤において主薬

であるコハク酸ソリフェナシンが経時的に著しく分解することについては、特許文献1には記載は勿論のこと、示唆すらされていない。

2003年6月に厚生労働省より発表された非特許文献1には、製剤の規格設定、つまり、安定性試験において認められる製剤中の分解生成物（不純物）に関する考え方方が記されている。これによると、1日に投与される原薬の量が10 mg未満の場合には製剤中の分解生成物の安全性確認が必要とされる閾値は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が1.0%あるいは分解生成物の1日総摂取量が50  $\mu$ gのいずれか低い方であり、1日に投与される原薬の量が10 mg以上100 mg以下の場合には製剤中の分解生成物の安全性確認が必要とされる閾値は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が0.5%あるいは分解生成物の1日総摂取量200  $\mu$ gのいずれか低い方と記されている。そのため、一般的に分解生成物の安全性確認をせずに設定することのできる分解性生物量の規格値としては、例えば薬物含量が5 mgの製剤の場合は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が1.0%以下であり、例えば薬物含量が10 mgの製剤の場合は、原薬中に含まれる分解生成物の百分率が0.5%以下である。

現在臨床試験の結果に基づいて市販を予定しているソリフェナシン製剤は、2.5 mg錠、5 mg錠及び10 mg錠であり、それらの製剤が非特許文献1にある安定性を具備する為には、コハク酸ソリフェナシン及びその分解物の総量に対するコハク酸ソリフェナシンの主分解物（以下、F1と略す）の量を0.5%以下に設定すべきであり、製品のロット間や試験時の誤差も含めて0.4%以下に制御する必要があると考えられた。

【特許文献1】欧州特許第801067号明細書

【特許文献2】医薬審発第0624001号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」

## 発明の開示

本発明者らは、コハク酸ソリフェナシンを頻尿、尿失禁の優れた治療剤として開発するに当たり、流動層造粒法等により通常当該業者が行う一般的な結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと略す）又はヒドロキシメチルプロピルセルロース（以下、HPMCと略す））を用いて造粒し、得られた製剤を一般的な安定性試験の1つである加速試験条件（40°C, 75%RH（相対湿度），ボトル密栓条件）において2ヶ月に亘る安定性予備試験を行った。その結果、コハク酸ソリフェナシンの残存率低下が認められ、

加速試験における最終判断時である保存後 6 ヶ月後にはコハク酸ソリフェナシン及びその分解物の総量に対する F1 の生成量が 0.4% を超えることが示唆された（詳しくは後述の表 1 参照のこと）。このような一般的な製剤化によって製薬的に十分な安定性を有する製剤を得ることは困難であることを知った。

このような技術水準下、本発明者らはソリフェナシン製剤の安定化につき銳意研究した結果、予想外にも製剤の製造過程において生成した非晶質体のソリフェナシンが、主素経時的分解の主たる原因であり、一般的な結合剤である HPMC 等の使用がソリフェナシンの非晶質体生成に大きく関与していたことを解明した。

また、本発明者らは、一般的な結合剤である HPMC 等を使用しても、製剤製造工程において薬物の溶解及び非晶質化に関与する溶媒量を調節すること、あるいは製造後の組成物を加温及び／または加温処理することにより非晶質体含有量を抑制しうることを知見し、ソリフェナシンの結晶体と非晶質体をあわせたもののうち非晶質体が占める割合がある一定量以下であれば、経時的な分解を抑制できる安定なソリフェナシンまたはその塩の固形製剤が創製できることを突き止め、本願とは別に米国特許仮出願（出願番号 US 60/556025）を行った。

さらに、本発明者らは、ポリエチレングリコール（別名マクロゴール、以下、PEG と略記する場合もある）を結合剤として使用するときは、PEG 自体が一般的に薬物を非晶質化させる目的で使用される物質であるにも拘わらず、製造方法によらずに、ソリフェナシンの非晶質化を抑制することによってソリフェナシンの経時的な分解を抑制しうる製剤を創製することを知見して、上記の安定化方法とは別に本発明を完成させるに至ったものである。

すなわち、本発明は、

1. 結晶体及び非晶質体のソリフェナシンまたはその塩と非晶質化抑制剤を含有してなる固形製剤用医薬組成物、
2. 非晶質化抑制剤が酸化エチレン鎖を有する物質である前記 1 記載の医薬組成物、
3. 酸化エチレン鎖を有する物質がポリエチレングリコールである前記 2 記載の医薬組成物、

に関するものである。

なお、特開平 5-194218 号公報には、他の成分を配合した製剤処方で製剤化し

た場合、製造過程における練合、造粒あるいは加圧成型の際に加えられる圧力、摩擦、熱等により結晶の歪みが生じ含量低下が加速されることがある抗アンジオテンシン II 作用を有する含窒素ヘテロ環アルキルフェニル誘導体を、PEG のような低融点油脂状物質を配合することにより経口用製剤を安定化する技術の開示がある。この場合の低融点物質による安定化のメカニズムは低融点油脂状物質を主薬に均一に配合させることで主薬の熱分解を抑制するものであり、主薬の結晶性への低融点物質の寄与についての記載も無く、本発明における安定化のメカニズムとは全く異なるものである。

また、International Journal of Pharmaceutics, 216 (2001) 43-49 には PEG と乳糖を共溶解させて晶析させた場合、析出した乳糖は結晶体の状態として存在することが報告されているが、一方、International Journal of Pharmaceutics, 127 (1996) 261-272 や International Journal of Pharmaceutics, 262 (2003) 125-137 には PEG と薬物を共溶解させて晶析させた場合、薬物は非晶質の状態を示すことも報告されている。PEG 等の高分子を主薬と共に共溶解させて晶析させた場合は主薬の性質によって異なるものではあるが、一般的に、非晶質化する場合が多く、難溶性薬物の可溶化等で非晶化することを目的として配合する研究がよく知られている。これらの技術文献に開示の化合物はいずれも、ソリフェナシンと化学構造が全く異なるものであり、その物理化学的性質、薬理学的性質も異なるソリフェナシン又はその塩についての記載は勿論のこと、ソリフェナシンと PEG を配合することにより結晶化されるか非晶質化されるか予想される知見は示唆されていない。さらには安定化に関しても、PEG のような高分子による結晶化を利用して主薬の経時的分解を抑制させるという構成について記載はおろか示唆すらされていない。

以下に、本発明組成物につき詳述する。

本発明において使用される「ソリフェナシンの塩」とは、特許文献 1 に記載されたソリフェナシンの塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩や四級アンモニウム塩を挙げができる。中でも、ソリフェナシンのコハク酸塩が、医薬品として提供する上で好ましいばかりでなく、本発明によって安定化効果を顕著に達成することができるので、特に選択される。

本発明に用いられる「ソリフェナシンまたはその塩」は、上記特許文献1に記載された方法により、或いはそれに準じて、或いは常法によって、容易に入手可能である。

ソリフェナシンまたはその塩の「結晶」あるいは「結晶体」とは、字義通り結晶学的に結晶構造を有するソリフェナシン又はその塩を意味する物質の意味であるが、本発明においては、製剤中に製品の安定化に影響を与えない範囲内で存在するときソリフェナシンの著しい経時的分解性を示す「非晶質体」とは異なる物質を意味し、一方、本発明においてソリフェナシンまたはその塩の「非晶質」あるいは「非晶質体」とは、結晶学的に非晶質の構造を有する物質の意味であるが、本発明においては、製剤中に製品の安定化に影響を与えない範囲以上存在するときソリフェナシンの経時的分解性の極めて少ない「結晶」あるいは「結晶体」とは異なる物質を意味する。

また、本発明でいう「非晶質体含有量」とは、ソリフェナシンまたはその塩の非晶質体と結晶体を合わせた全体に対する非晶質体の割合を意味するものである。

本発明製剤に対しての、ソリフェナシンまたはその塩の配合量は、投与単位製剤当たりの有効量を含有していれば良いが、好ましくは0.001重量%～97重量%であり、より好ましくは0.05重量%～50重量%であり、更に好ましくは0.05重量%～10重量%であり、最も好ましくは0.05重量%～4重量%である。但し、本発明の医薬組成物が顆粒剤のような粒子の場合、当該粒子状医薬組成物に対する薬物の配合量は、通常薬物の種類あるいは医薬用途（適応症）により適宜選択されるが、治療学的に有効な量あるいは予防学的に有効な量であれば特に制限されない。

また、ソリフェナシンまたはその塩の一日量として好ましくは、0.01 mg～100 mgであり、より好ましくは0.5 mg～50 mgであり、更に好ましくは、0.5 mg～10 mgであり、もっとも好ましくは0.5 mg～4 mgである。

「非晶質化抑制剤」とは、ソリフェナシンまたはその塩の固形製剤用組成物の調製において溶媒を使用した際にソリフェナシンまたはその塩が溶媒に溶解し乾燥等で固形化した際に非晶質が生成するのを抑制する物質のことを意味する。

この非晶質化抑制剤としては、酸化エチレン鎖を有する物質が好ましい。ここでいう酸化エチレン鎖を有する物質は、酸化エチレン鎖を有していれば特に限定はないが、その添加によりソリフェナシンまたはその塩の非晶質化を抑制する本発明の目的を達成するものである限り、その分子量種、重合度等には特に限定はないが、分子量種では平

均分子量が400～1,000,000の範囲が好ましく、さらに、好ましくは平均分子量が2,000～200,000の範囲である。酸化エチレン鎖を有する物質は2種類のものを混合して用いても良い。本発明において、酸化エチレン鎖をもつ物質として具体的には、PEG、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロックコポリマー、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（以下、HCOと略す）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等が挙げられるが、これらの中でも本発明においては、特にPEG、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロックコポリマー又はHCOが好ましく、更にPEGが好ましい。

本発明のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロックコポリマーとは、酸化プロピレンと酸化エチレンの共重合物であり、その組成比により種々のものが存在するが、ソリフェナシン又はその塩の非晶質化を抑制する性質を有する組成比のものであればよい。具体的には、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール及びポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（別名ブルロニックF68）などが使用される。

非晶質化抑制剤の配合量としては、好ましくは製剤全体に対し0.1～90重量%であり、さらに好ましくは製剤全体に対し1～60重量%である。PEGを結合剤として湿式造粒法に用いる場合は、好ましくは造粒する粉体に対し3～20重量%であり、さらに好ましくは造粒する粉体に対し4～10重量%である。また、非晶質化抑制剤の配合量を、結晶体及び非晶質体のソリフェナシンまたはその塩の1重量部に対して考えると、好ましくは0.001～1,000重量%の割合であり、より好ましくは0.1～100重量%の割合であり、さらに好ましくは0.1～10重量%の割合である。

但し、本発明の医薬組成物が顆粒剤のような粒子の場合、当該粒子状医薬組成物に対する非晶質化抑制剤の配合量は、ソリフェナシンまたはその塩の非晶質化を抑制する本発明の目的を達成するものである限り特に制限されないが、好ましくは、粒子状医薬組成物全体の0.01～91重量%であり、さらに好ましくは0.5～75重量%である。最も好ましい配合量は5～50重量%である。また、本発明の医薬組成物が顆粒剤のような粒子の場合の非晶質化抑制剤の配合量を、結晶体及び非晶質体のソリフェナシンまたはその塩の1重量部に対して考えると、好ましくは1～1,000重量%の割合であり、より好ましくは5～500重量%の割合であり、さらに好ましくは10～100重量%の割合である。

また、本発明の医薬組成物が顆粒剤のような粒子の場合、その粒子状医薬組成物の

粒径は、最長径が2mm以下であれば特に制限されない。口腔内速崩壊錠に含有させる場合に関しては、服用時に砂のようなザラツキ感を不快に感じなければ特に限定されないが、好ましくは、平均粒子径は350μm以下に調製される。さらに好ましい平均粒子径は、1～350μmであり、最も好ましくは20～350μmである。

本発明において「含有してなる」とは、主薬であるソリフェナシン又はその塩と非晶質化抑制剤が混じり合っていることを意味しており、ソリフェナシンまたはその塩の非晶質化を防止できるようにソリフェナシンまたはその塩と非晶質化抑制剤が混じり合った状態で分布していることが好ましく、更には完全にムラなく分布している状態が好ましい。したがって、これら非晶質化抑制剤と主薬であるソリフェナシンまたはその塩のそれぞれが局部的に偏在している状態の医薬組成物（例えば、本発明の非晶質化抑制剤（PEG等）がソリフェナシン製剤のコーティング剤として使用された場合のように、非晶質化抑制剤とソリフェナシンまたはその塩が、他の添加剤等を用いた中間層において、物理的に接触しない状態等の医薬組成物）は除かれる。

製造方法としては例えばソリフェナシンまたはその塩と非晶質化抑制剤及び適当な添加剤を混合後に圧縮成形し錠剤を得る直接打錠法、ソリフェナシンまたはその塩と適当な添加剤を混合後に非晶質化抑制剤を配合した結合剤液を噴霧し造粒する湿式造粒法、ソリフェナシンまたはその塩を溶媒に溶解しさらに非晶質化抑制剤及び適当な添加剤を配合した溶液を噴霧し造粒またはコーティングまたは噴霧乾燥する溶液噴霧法、ソリフェナシンまたはその塩と非晶質化抑制剤及び適当な低融点物質を混合後に加温し造粒する溶融造粒法などが挙げられる。ただしソリフェナシンまたはその塩は凝集性が強く、直接打錠法では含量均一性の確保が難しく、さらに打錠時に杵への付着が見られること、また溶融造粒法においては低融点物質の溶解量の制御が難しいことから本発明における製造法としては湿式造粒法が好ましい。

湿式造粒法の例としてはソリフェナシンまたはその塩を粉碎機で粉碎後、賦形剤や崩壊剤等の製薬学的に許容される添加剤と混合し、この混合品に結合剤溶液を造粒機中で噴霧造粒するあるいは結合剤溶液中にソリフェナシンまたはその塩を溶解させ噴霧造粒し、更に滑沢剤を混合した後に圧縮成形し錠剤を得る方法等が挙げられる。この方法では結合剤液を噴霧造粒する工程においてソリフェナシンまたはその塩の結晶体は噴霧された結合剤液に溶解しその後乾燥することにより非晶質体を生成すると考えられ、

造粒における結合剤液の噴霧速度を減少させるか、結合剤液の総量を減少させるか、吸気温度を高くする等でソリフェナシンまたはその塩の結合剤液への溶解を低減させ、あるいは非晶質化抑制剤を配合して非晶質化を抑制することによって、非晶質体の生成量を低減させた固形用医薬組成物を供給することが可能である。また、ソリフェナシンまたはその塩を完全に溶解させて噴霧するコーティング法または噴霧乾燥法の場合も乾燥することにより非晶質体を生成すると考えられ、この場合も非晶質化抑制剤を配合して非晶質化を抑制することによって、非晶質体の生成量を低減させた固形用医薬組成物を供給することが可能である。

粉碎機は例えばハンマーミル、ボールミル、ジェット粉碎機、コロイドミル等が挙げられるが、通常製薬学的に粉碎できる装置（方法）であれば、装置、手段とも特に制限されない。

粉碎に連続した各成分の混合装置としては、例えばV型混合機、リボン型混合機、コンテナミキサー、高速攪拌混合機などが挙げられるが、通常製薬学的に各成分を均一に混合できる装置（方法）であれば、装置、手段とも特に制限されない。

造粒方法（装置）としては、例えば、高速攪拌造粒法、流動層造粒法、押し出し造粒法、転動造粒法などが挙げられるが、結合剤溶液を用いて造粒できる方法であれば、装置、手段とも特に制限されない。

打錠装置としては、例えばロータリー打錠機、単発打錠機などが挙げられるが、通常製薬学的に圧縮成型物（好適には錠剤）が製造される装置（方法）であれば、装置、手段とも特に制限されない。

また、製剤に含まれる非晶質体含有量を減らし、安定なものにすべく、本発明組成物を製造中あるいは製造後に、結晶化促進処理してもよい。結晶化を促進する手法としては加温及び／または加温処理する方法が代表的である。具体的手段としては恒温恒湿器中で例えば25°C 75%RH条件下で1週間静置後再乾燥する方法等挙げられる。組成物を均一に結晶化を促進処理できる手段であれば、処理するタイミング、装置、方法とも特に制限されない。

本発明の固形製剤用医薬組成物には、さらに各種医薬添加剤が適宜使用され、製剤化される。かかる医薬添加剤としては、製薬的に許容され、かつ薬理的に許容されるものであれば特に制限されない。例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、酸味料、発泡剤、人工

甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤などが使用される。例えば賦形剤としては、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、などが挙げられる。結合剤としては、例えば HPMC などが挙げられるが、本発明の非晶質化抑制剤は、本発明において結合剤としての効果も有するため、上記のような一般的な結合剤はソリフェナシン製剤の安定化に影響を与えない範囲で補完的に使用することが出来る。崩壊剤としては、例えばトウモロコシデンプン、パレイショデンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。酸味料としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば重曹などが挙げられる。人工甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、PEG、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、食用黄色 4 号、5 号、食用赤色 3 号、102 号、食用青色 3 号などが挙げられる。緩衝剤としては、クエン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、アスコルビン酸またはその塩類、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニンまたはその塩類、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、水酸化マグネシウム、リン酸、ホウ酸またはその塩類などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなどが挙げられる。界面活性剤としては、例えばポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。医薬賦形剤としては、1 種または 2 種以上組合せて適宜適量添加することができる。

また、本発明でいう「固形製剤用組成物」とは、経時的分解に対して安定な固形製剤であれば特に制限はなく、散剤、粉末剤、顆粒剤、丸剤、錠剤、カプセル剤、口腔内崩壊錠などの経口及び非経口製剤用の組成物を意味する。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、コハク酸ソリフェナシンの結晶体、PEG8000、PEG8000（商品名マクロゴール 6000、三洋化成製）を用いて製したコハク酸ソリフェナシンの噴霧乾燥品、HPMC（商品

名 TC-5E、信越化学製)を用いて製したコハク酸ソリフェナシンの噴霧乾燥品及びポリビニルピロリドン(商品名 PVP K90、BASF 製、以下 PVP と略す)を用いて製したコハク酸ソリフェナシンの噴霧乾燥品それぞれの粉末 X 線回折結果を示す。

図 2 は、実施例 2 で得られた PEG8000(商品名マクロゴール 6000、三洋化成製)を用いた結晶セルロース(商品名セルフィア、旭化成製)へのコーティング品及び比較例 1 で得られた HPMC を用いたコーティング品それぞれの粉末 X 線回折結果を示す。

図 3 は、酸化エチレン鎖を有する各基剤(PEG; 商品名 マクロゴール 20000(分子量約 20,000、三洋化成製)、ポリエチレンオキサイド(PEO); 商品名 Polyox (WSR N80F, 分子量約 200,000, DOW 製)、アルミニウム F68; 商品名 Lutrol F68(分子量約 3,000 程度, BASF 製)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル; 商品名 BL-25(分子量約 2,000 程度, 日光ケミカルズ製)を用いて溶媒留去法で製したコハク酸ソリフェナシン粉体の粉末 X 線回折結果をそれぞれ示す。また、比較対照としてコハク酸ソリフェナシンの結晶体単独、PVP を用い製したコハク酸ソリフェナシン粉体の粉末 X 線回折結果をそれぞれ示す。

### 発明を実施するための最良の形態

本発明におけるソリフェナシンまたはその塩の固形製剤用医薬組成物について詳細に説明する。以下、実施例および比較例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定解釈されるものではない。

#### [実施例 1]

##### コハク酸ソリフェナシンおよびPEG の結晶セルロースへのコーティング品

コハク酸ソリフェナシン 10 部、PEG(商品名マクロゴール 6000、三洋化成製)1 部を水 16 部とメタノール 16 部の混合液にスターラー (MGM-66, SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ葉物溶液を調製した。次に、結晶セルロース(商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1, グラット社製) に仕込み、前葉物溶液を結晶セルロースに吸気温度 45℃、流動空気量 1.0 m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 2.0g/min、噴霧空気圧 2.0kg/cm<sup>2</sup> 下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

#### [実施例 2]

##### コハク酸ソリフェナシンおよびPEG の結晶セルロースへのコーティング品

コハク酸ソリフェナシン 10 部、PEG (商品名マクロゴール 6000、三洋化成製) 3.4 部を水 26.6 部とメタノール 26.6 部の混合液にスターラー (MGM-66、SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1、グラット社製) に仕込み、前薬物溶液を結晶セルロースに吸気温度 50℃、流動空気量 0.97m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 10g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup> 下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

#### [実施例 3]

コハク酸ソリフェナシンおよびPEG の結晶セルロースへのコーティング品

コハク酸ソリフェナシン 10 部、PEG (商品名マクロゴール 6000、三洋化成製) 10 部を水 70 部とメタノール 70 部の混合液にスターラー (MGM-66、SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1、グラット社製) に仕込み、前薬物溶液を結晶セルロースに吸気温度 60℃、流動空気量 1m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 6.5g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup> 下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

#### [実施例 4]

異なる溶媒組成を用いた場合

コハク酸ソリフェナシンおよびPEG の結晶セルロースへのコーティング品

コハク酸ソリフェナシン 10 部、PEG (商品名マクロゴール 6000、三洋化成製) 3.4 部を水 53.2 部にスターラー (MGM-66、SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1、グラット社製) に仕込み、前薬物溶液を結晶セルロースに吸気温度 80℃、流動空気量 0.97m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 7.0g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup> 下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

#### [実施例 5]

コハク酸ソリフェナシンおよびPEG の結晶セルロースへのコーティング品

コハク酸ソリフェナシン 10 部、PEG8000 (商品名マクロゴール 6000、三洋化成製) 3.4 部をメタノール 47.9 部および水 5.3 部にスターラー (MGM-66、SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1、グラット社製) に仕込み、前薬物溶液を結晶セル

ロースに吸気温度 54°C、流動空気量 0.94 m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 6.0g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup>下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

[実施例 6]

コハク酸ソリフェナシンおよびブルロニックの結晶セルロースへのコーティング品

コハク酸ソリフェナシン 10 部、ブルロニック F68 (商品名 Lutrol F68、BASF 製) 3.4 部をメタノール 26.6 部および水 26.6 部にスターラー (MGM-66、SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1、グラット社製) に仕込み、前薬物溶液を結晶セルロースに吸気温度 54°C、流動空気量 0.94 m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 3.0g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup>下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

[実施例 7]

コハク酸ソリフェナシンおよび PEG の結晶セルロースへのコーティング品 (薬物含量 50%)

コハク酸ソリフェナシン 10 部、PEG (商品名マクロゴール 6000、三洋化成製) 3.4 部をメタノール 26.6 部および水 26.6 部にスターラー (MGM-66、SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1、グラット社製) に仕込み、前薬物溶液を結晶セルロースに吸気温度 54°C、流動空気量 0.94 m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 3.0g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup>下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。さらに上述の処方比で製した別の薬物溶液を同機器、同条件にてオーバーコーティングすることによって薬物含量の多い (薬物含量 50%) の粒子状の粉末を得た。

[比較例 1]

コハク酸ソリフェナシンおよび HPMC の結晶セルロースへのコーティング品

コハク酸ソリフェナシン 10 部、HPMC 2910 (商品名 TC5E、信越化学製) 3.4 部を水 26.6 部とメタノール 26.6 部の混合液にスターラー (MGM-66、SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1、グラット社製) に仕込み、前薬物溶液を結晶セルロースに吸気温度 50°C、流動空気量 0.94 m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 7.0g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup>下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

### [比較例 2]

コハク酸ソリフェナシン 10 部、PVP (商品名 PVP K90, BASF 製) 3.4 部をメタノール 26.6 部および水 26.6 部に混合液にスターラー (MGM-66, SHIBATA 製) を用いて攪拌溶解させ薬物溶液を調製した。次に、結晶セルロース (商品名セルフィア: 旭化成製) 60 部を流動層造粒機 (FL0-1, グラット社製) に仕込み、前薬物溶液をセルフィアに吸気 温度 55°C、流動空気量 1.00m<sup>3</sup>/min、結合液噴霧速度 5g/min、噴霧空気圧 3.0kg/cm<sup>2</sup> 下で噴霧コーティングすることにより粒子状の粉末を得た。

### [実験例]

#### <粉末 X 線回折結果>

まず、薬物と用いた高分子の相互作用を評価した。

図 1 に今回実施例で用いた PEG と薬物、比較例で用いた HPMC, PVP と薬物よりなる噴霧乾燥品の粉末 X 線回折結果 (装置として RINT 1400: 管球 Cu、管電圧 40 KV、管電流 40 mA、走査速度 3000°/min (理学電機) を使用) を示す。対照にコハク酸ソリフェナシンの結晶体および PEG のみの結果を併記する。その結果、実施例で示した PEG を用いて製したものはいずれもコハク酸ソリフェナシンの結晶体に由来するピークを示しており、粉末中の薬物が結晶で存在することが確認できた。それに対して比較例に示したサンプルは非晶質特有のハローパターンを示しており、非晶質状態で存在していることが明らかとなった。

さらに、図 2 には今回実施例で示した PEG を用いたセルフィアへのコーティング品 (実施例 2) および比較例 1 で示した HPMC を用いたコーティング品の粉末 X 線回折結果 (装置として RINT 2000: 管球 Cu、管電圧 50 KV、管電流 300 mA、走査速度 60000°/min (理学電機) を使用) を示す。図に示すようにコーティング品においても、PEG を用いたサンプルはソリフェナシン由来の結晶ピークが確認できた。

また、酸化エチレン鎖を有するいくつかの基剤とコハク酸ソリフェナシンとを溶媒に溶解後に溶媒留去法で製した粉体の結晶性を上記粉末 X 線回折を調べたところ、図 3 に示すように、酸化エチレン鎖を有する物質で製した粉体中のコハク酸ソリフェナシンは結晶化されていることが確認された。一方、PVP で製した粉体中のコハク酸ソリフェナシンは非晶質化されていることが確認された。

#### <安定性予試験結果>

これら粉末製剤の安定性予試験結果を表1に示す。経時保存後の分解物量は高速液体クロマトグラフィー法により測定し、得られた個々の分解物量のうちの最大値（主分解物 F1 生成量）を示す。過酷な条件である 40°C 75%RH 下での試験において、比較例 1 および 2 で示した HPMC あるいは PVP を用いたサンプルは経時変化 2 ヶ月ですでに 0.34%、0.53% の主分解物が認められたのに対して、実施例で示した PEG を用いたサンプルについてはいずれも F1 の分解物量は 2 ヶ月経った時点において 0.1% 以下と比較例の 3~13 分の 1 であった。これらの結果より PEG を用いると過酷な温湿度条件下においても経時的な変化量推移もなく、商品の保存および流通上長期に亘り安定なサンプルが調製しうることが予測できる結果であった。

表1 コハク酸ソリフェナシンを含有する粉末製剤の安定性予試験結果

保存条件：40°C 75%RH 密栓

包装形態：金属キャップ付 HDPE bottle 包装

試験項目：類縁物質（主分解物 F1 生成量）

包装形態	金属キャップ付 HDPE* bottle 包装							
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 7	比較例 1	比較例 2
保存開始時	ND	0.02	0.02	ND	ND	ND	0.04	0.19
2週間後	0.10	0.03	0.03	0.02	0.02	NT	0.13	NT
1 カ月後	0.09	0.04	0.04	0.03	0.03	0.04	0.20	0.46
2 カ月後	0.10	0.04	0.04	0.04	0.04	0.06	0.34	0.53

\*HDPE: High Density Polyethylene,

ND: not determined, NT: not tested

### [実施例 8]

PEG (商品名マクロゴール 6000、三洋化成製) 270 部を水 1,080 部にエアーモーター攪拌機 (AM-GC-1, 中央理科社製) を用いて攪拌溶解して結合液 (濃度 20.0%W/V) を調製した。つぎに、コハク酸ソリフェナシン 90 部と乳糖 (商品名乳糖 200M, DMV 社製) 360 部を混合し更にハンマーミル (サンプルミル AP-S, 1mm スクリーン使用、ホソカワミクロン社製) で粉碎した。この混合粉碎品に乳糖 3,906 部及び結晶セルロース (商品名アビセル PH102, 旭化成製) を加えて流動層造粒機 (WSG-5, パウレック社製) に仕込み、

吸気温度 70℃、結合液噴霧速度 100g/min、噴霧空気圧 1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー／シェーキングのサイクルを 30 秒／10 秒で、前記結合液を噴霧することにより造粒した。造粒後、この造粒物を吸気温度 70℃で 10 分間乾燥し、本発明の造粒物を得た。この乾燥した造粒物 1,188 部にステアリン酸マグネシウム (NOF 社製) 12 部を添加し混合機 (DC 型、山之内社製) で混合した後、この混合物をロータリー打錠機 (HT P-22、畠鉄工所製) を用い、5.5 mm の杵により打錠圧約 500 kgf／杵、錠剤重量 60 mg で打錠した。さらにこの錠剤 900 部を HPMC 2910 (商品名 TC-5R、信越化学製) 18.6 部、PEG (商品名マクロゴール 6000、三洋化成製) 3.5 部、タルク (キハラ化成製) 5.6 部、酸化チタン (フロイント産業製) 2.3 部、黄色三二酸化鉄 (葵巳化成製) 0.05 部を水 270 部に溶解／分散させた液で通気式コーティング機 (ハイコーダーHCT-30、フロイント産業社製) を用いて、吸気温度 60℃、パン回転数 13rpm、コーティング液供給速度 5 g/min でコーティング成分が錠剤重量の 3.3% になるまでスプレーコーティングし、本発明のフィルムコート錠を得た。

#### [比較例 3]

HPMC2910 (商品名 TC-5R、信越化学製) 180 部を水 1,620 部にエアーモーター攪拌機 (AM-GC-1、中央理科社製) を用いて攪拌溶解して結合液 (濃度 10.0%W/V) を調製した。つぎに、コハク酸ソリフェナシン 75 部と乳糖 300 部を混合し更にハンマーミル (サンプルミル AP-S、1mm スクリーン使用、ホソカワミクロン社製) で粉碎した。この混合粉碎品に乳糖 2,700 部及びトウモロコシデンプン (日本食品製) 900 部を加えて流動層造粒機 (WSG-5、パウレック社製) に仕込み、吸気温度 60℃、結合液噴霧速度 75g/min、噴霧空気圧 1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー／シェーキングのサイクルを 30 秒／10 秒で、前記結合液を噴霧することにより造粒した。造粒後、この造粒物を吸気温度 60℃で 10 分間乾燥し、本発明の造粒物を得た。この乾燥した造粒物 1,188 部にステアリン酸マグネシウム (NOF 製) 12 部を添加し混合機 (DC 型、山之内社製) で混合した後、この混合物をロータリー打錠機 (HT P-22、畠鉄工所製) を用い、5.5 mm の杵により打錠圧約 500 kgf／杵、錠剤重量 60 mg で打錠した。さらにこの錠剤 900 部を実施例 8 に示した方法でコーティングし、本発明のフィルムコート錠を得た。

#### [比較例 4]

トウモロコシデンプン (日本食品製) 108 部を水 2,592 部に加え、80℃まで加温しな

がら溶解後室温に冷却し結合液を調製した。つぎに、コハク酸ソリフェナシン 90 部と乳糖 360 部を混合し更にハンマーミル(サンプルミル AP-S、1mm スクリーン使用、ホソカワミクロン社製)で粉碎した。この混合粉碎品に乳糖 3,708 部及びトウモロコシデンプン 1,080 部を加えて流動層造粒機(WSG-5、パウレック社製)に仕込み、吸気温度 70℃、結合液噴霧速度 90g/min、噴霧空気圧 1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー／シェーキングのサイクルを 30 秒／10 秒で、前記結合液を噴霧することにより造粒した。造粒後、この造粒物を吸気温度 70℃で 10 分間乾燥し、本発明の造粒物を得た。この乾燥した造粒物 129 部にステアリン酸マグネシウム 13 部を添加し混合機(DC 型、山之内社製)で混合した後、この混合物をロータリー打錠機(HT P-22、畠鉄工所製)を用い、5.5 mmΦ の杵により打錠圧約 500 kgf／杵、錠剤重量 60 mg で打錠した。さらにこの錠剤 800 部を実施例 8 に示した方法でコーティングし、本発明のフィルムコート錠を得た。

#### 【比較例 5】

マルトース(サンマルト-S、三和澱粉工業製) 360 部を水 3,240 部に溶解し結合液を調製した。つぎに、コハク酸ソリフェナシン 90 部と乳糖 360 部を混合し更にハンマーミル(サンプルミル AP-S、1mm スクリーン使用、ホソカワミクロン社製)で粉碎した。この混合粉碎品に乳糖 3,456 部及びトウモロコシデンプン 1,080 部を加えて流動層造粒機(WSG-5、パウレック社製)に仕込み、吸気温度 70℃、結合液噴霧速度 110g/min、噴霧空気圧 1.5kg/cm<sup>2</sup>、スプレー／シェーキングのサイクルを 30 秒／10 秒で、前記結合液を噴霧することにより造粒した。この造粒品を用いて実施例 8 に示した方法で混合、打錠、コーティングし、本発明のフィルムコート錠を得た。

#### 〈ソリフェナシンの湿式造粒法で製した製剤の安定性予試験結果〉

造粒に用いる結合剤を変えて製造した、コハク酸ソリフェナシンの錠剤における安定性予試験結果(25℃、60%RH 条件)を表 2 に示す。

HPMC を用いて製した比較例 3 に示される錠剤では十分な安定化が得られず、また、他の結合剤の種類を検討しても、比較例 4 及び 5 に示すようにデンプン及びマルトースでは改善されなかった。一方、実施例 8 に示すように PEG を使用することによって安定性は改善され、25℃、60%RH 条件より過酷な温湿度条件化においてもソリフェナシン製剤の安定性を維持できることが示唆された。

表 2 コハク酸ソリフェナシン錠の安定性予試験結果

保存条件 : 25°C 60%RH

包装形態 : 金属キャップ付 HDPE bottle 包装

試験項目 : 類縁物質 (主分解物 F1 生成量)

	実施例8	比較例 3	比較例 4	比較例 5
保存開始時	0.07%	0.10%	0.07%	0.07%
3 カ月後	0.11%	0.12%	0.17%	0.18%
6 カ月後	0.11%	0.34%	0.35%	0.34%
12 カ月後	0.17%	-	-	-

HDPE: High Density Polyethylene

### 産業上の利用の可能性

本発明は、ソリフェナシンまたはその塩の固体製剤を臨床現場に提供するに当たり、経時的な分解を抑制できる安定なソリフェナシンまたはその塩の固体製剤を提供することを目的とし、ソリフェナシン又はその塩を含有する製剤において、その非晶質体が主導経時的分解の原因であることを解明した。本発明の技術的な特徴とするところは、ソリフェナシン又はその塩を含有する製剤において、非晶質化抑制剤を含有させることにより安定な固体用医薬組成物を提供することが可能となった点に産業上の顕著な効果を有する。従って、本発明は頻尿・尿失禁の優れた医薬品としての開発が切望されているソリフェナシンまたはその塩の安定な固体製剤用組成物の提供を可能にする技術として有用である。

## 請求の範囲

1. 結晶体及び非晶質体のソリフェナシンまたはその塩と非晶質化抑制剤を含有してなる固体製剤用医薬組成物。
2. 非晶質化抑制剤が酸化エチレン鎖を有する物質である前記1記載の医薬組成物。
3. 酸化エチレン鎖を有する物質がポリエチレングリコールである前記2記載の医薬組成物。

## 要 約 書

本発明は、ソリフェナシンまたはその塩の固体製剤を臨床現場に提供するに当たり、経時的な分解を抑制できる安定なソリフェナシンまたはその塩の固体製剤を提供することを目的とし、ソリフェナシン又はその塩を含有する製剤において、その非晶質体が主葉経時的分解の原因であることを解明した。また、本発明は、結晶体及び非晶質体のソリフェナシン又はその塩と非晶質化抑制剤を含有する安定な固体用医薬組成物を提供することが可能となった。

図 1

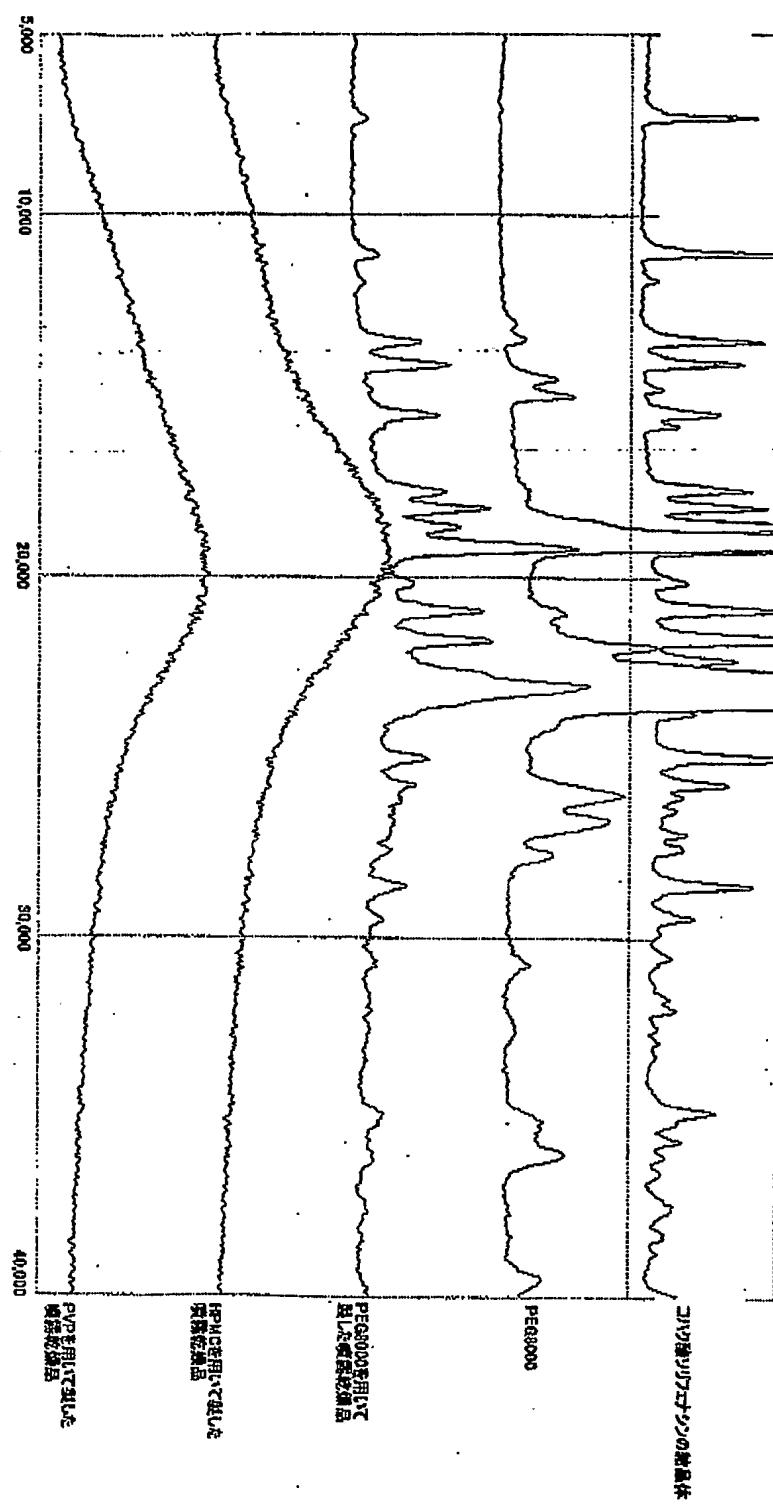


図2

Intension

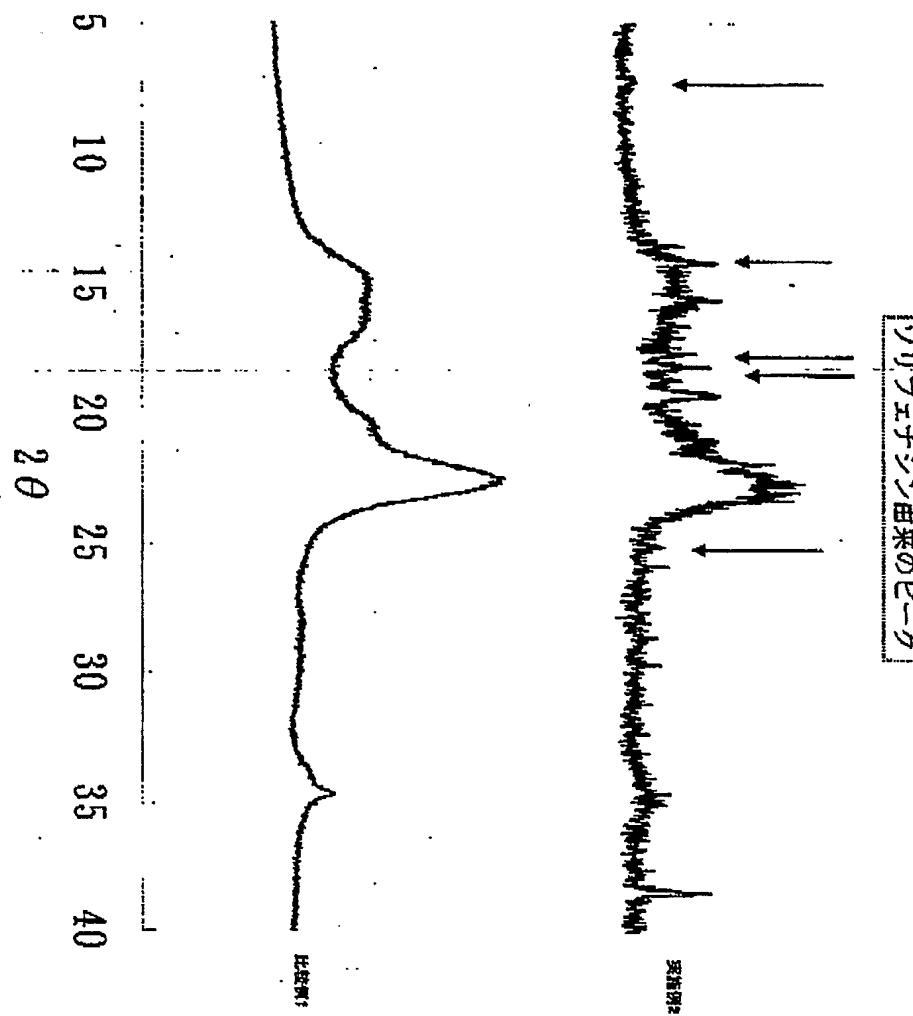


図 3

